IMMUNITÉ ET ANAPHYLAXIE

PAR J. DANYSZ
de l'Institut Pasteur de Paris

En analysant l'ensemble des travaux accumulés jusqu'à présent sur l'immunité et l'anaphylaxie, on peut en dégager un certain nombre de faits que nous allons résumer, aussi brièvement que possible, tout d'abord avec les interprétations qui en ont été données.

Ensuite nous verrons s'il est possible de dégager, dès à présent, de cet ensemble complété par quelques expériences nouvelles, une idée générale plus complète et plus claire que celles actuellement en cours, pour expliquer la nature et le mécanisme des réactions qui déterminent les différentes phases de l'évolution des maladies infectieuses, des états pathologiques causés: par les albumines animales ou végétales considérées comme normalement toxiques, telles que les venins, les sérums d'anguille et de muréne, la ricine, l'abrine, etc; par les colloïdes synthétiques, tels que les arsenobenzènes et enfin, par les albumines considérées comme exclusivement nutritives, quand elles pénètrent dans le milieu intérieur de l'organisme par l'intestin après avoir subi une digestion gastro-intestinale complète, mais qui provoquent l'état anaphylactique, quand on les fait pénétrer dans ce milieu par des injections hypodermiques, intraveineuses ou même intrarectales.

On n'a pas manqué de remarquer déjà combien il est difficile de bien démarquer les limites entre les différents groupes de substances que nous venons d'énumérer. Ainsi, un certain nombre d'albumines toxiques et même de microbes pathogènes peuvent être absorbés par la bouche sans provoquer aucun trouble, d'autres restent pathogènes après avoir subi la digestion gastrique et intestinale. Toutes possèdent un certain nombre de caractères communs, et la valeur de ces caractères pour une classification quelconque fournira toujours une matière commode à des discussions interminables.

Il faut donc avoir constamment présent à l'esprit que les distinctions que nous avons indiquées plus haut, et que nous ferons encore, n'ont pas de valeurs absolue, qu'elles ne sont que provisoirement indispensables pour la clarté de l'exposé que va suivre.

Received for publication Dec. 4, 1917.

On a donc constaté les faits suivants:

1° *Les toxines tétanique et diphthérique* peuvent être injectées à des animaux sensibles à des doses non toxiques ou toxiques, et alors:

(a) Chaque injection d'une dose non toxique ou peu pathogène protège l'animal injecté, après un certain temps d'incubation, contre une dose plus pathogène pour un animal neuf: *immunité active.*

(b) Le sérum de l'animal ainsi *activement immunisé* neutralise l'action pathogène de la toxine *in vitro* et injecté préventivement à un animal neuf protège cet animal contre une dose pathogène: *immunité passive.*

(c) Les injections des toxines, des mélanges des toxines avec leurs antitoxines, ainsi que les injections préventives des sérums "anti" à des animaux neufs, ne provoquent jamais de troubles anaphylactiques.

Donc pour les toxines tétanique et diphthérique, il y a immunité active et passive, et il n'y a jamais d'anaphylaxie active ni passive.

2° *Pour les microbes pathogènes vivants,* il y a très probablement aussi des doses non pathogènes; mais dans la pratique des vaccinations, il est plus commode d'employer des cultures vivantes d'une virulence atténuée, des corps microbiens tués par la chaleur ou par d'autres procédés, ou encore des bouillons de culture filtrés, dépourvus de microbes.

L'injection de tous ces produits en doses non pathogènes provoque, d'une part, des réactions de la même nature que dans le cas précédent, c'est à dire:

(a) *Une immunité antiinfectieuse active* à l'animal traité.

(b) Le sérum de l'animal traité confère *une immunité passive* aux animaux neufs:

mais en même temps, on constate que le même traitement a provoqué;

(c) Un *état d'anaphylaxie active* à l'animal traité, et

(d) que le sérum de cet animal est devenu *passivement anaphylactisant* pour un animal neuf.

Donc, pour tous les microbes pathogènes vivants ou morts, ainsi que pour leurs bouillons de culture filtrés, il y a, à la fois et en même temps, immunité antiinfectieuse active et passive et anaphylaxie active et passive.

3° Les albumines pathogènes se comportent au point de vue de leurs réactions immunisantes et anaphylactisantes exactement de la

même façon que les microbes pathogènes, et il est naturel que cela doit être ainsi, parce que les microbes ne peuvent agir que par leurs produits de sécrétions ou de bactériolyse solubles.

Donc, pour les albumines pathogènes, il y a à la fois immunité antitoxique sensibilisation anaphylactique active et passive.

4° *Pour les albumines hétérogènes exclusivement nutritives, il ne peut évidemment être question d'immunité active ou passive, mais il y a anaphylaxie active et passive.*

Toutes ces substances ont donc une propriété commune: leurs injections à un animal neuf en doses non pathogènes ou pathogènes provoquent toujours une réaction de la même nature: la formation d'un anticorps qui est toujours spécifique, sans être toujours rigoureusement et exclusivement spécifique.

On a donc groupé toutes ces substances sous le nom *d'antigènes,* et on a donné le nom d'*anticorps* aux substances qui se forment dans l'organisme sous l'action de ces antigènes et possèdent une affinité spéciale, sinon toujours exclusive pour leurs antigènes respectifs.

Quand on a cherché à définir les propriétés physicochimiques des antigènes, on a reconnu que ce sont toujours des albumines ou des colloïdes; quant aux anticorps, on n'a jamais pu les isoler des albumines des sérums dans lesquels on les trouve; on doit les considérer aussi comme des colloïdes, ou tout au moins considérer leur action comme une fonction des colloïdes.

Mais alors, on a reconnu aussi que toutes les albumines ne sont pas "antigènes", que cette propriété n'appartient qu'aux albumines dites "hétérogènes" et que les albumines "homogènes", c'est à dire provenant d'individus de la même espèce, ne provoquent pas de formation d'anticorps et ne sont pas anaphylactisantes. Et on doit en conclure que la réaction qui provoque la formation des anticorps et qui confère l'immunité seule ou, à la fois l'immunité et l'anaphylaxie, ou enfin, l'anaphylaxie seule, n'est pas déterminée uniquement par la nature physico-chimique des antigènes, puisque les albumines homogènes sont à ce point de vue identiques aux albumines hétérogènes, que, en un mot, cette réaction dépend encore de l'état dans lequel se trouve l'organisme traité par rapport à l'antigène injecté.

On peut dire, par exemple, qu'un organisme fortement immunisé (activement) pour la toxine tétanique ou diphthérique réagit de la même façon à l'injection d'une nouvelle dose d'une de ces toxines qu'un organisme neuf à l'injection d'une albumine homogène; ou, en

d'autres termes, que la transformation que subiront la toxine et l'albumine injectées, pour devenir assimilables ou éliminables, s'accomplit par une réaction de la même nature.

Il est, en effet, peu probable qu'une albumine, même homogène, injectée dans le sang ou sous la peau, puisse être assimilée sans subir aucune sorte de transformation, et les troubles anaphyactiques légers que l'on constate parfois après la transfusion de 100 ou 200 c c de sang complet: frissons, excitation cérébrale, dyspnée, refroidissement périphérique, semblent bien prouver que, dans ce cas aussi, il n'y a pas d'assimilation sans transformation préalable—ou, en d'autres termes, qu 'il y a dans tout organisme normal un anticorps en excès pour les albumines homogènes—, et que cet anticorps réagit sur ces albumines d'une façon analogue à celle de l'antitoxine sur la toxine.

Nous reviendrons plus loin sur cette question, que nous ne pouvons qu'indiquer ici; pour le moment, il importe de faire ressortir encore de ce qui précède que si *la nature des réactions* provoquées par les antigènes semble être déterminée, selon toute apparence, par les propriétés physico-chimiques de l'état colloïdal de ces substances, *les effets de ces réactions* sur l'organisme dépendront principalement, sinon exclusivement, de la nature, des propriétés biologiques et da la quantité des anticorps-normaux ou en excés.

Et alors, en se plaçant à ce point de vue de leurs effets biologiques, on peut diviser les réactions entre antigènes et anticorps en deux grands groupes:

1° Celles qui ont pour effet l'immunité seule et, dans ce cas, se trouvent les toxines diphtérique, tétanique, peut-être botulinique et les albumines homogènes.

2° Celles qui ont pour effet l'immunité et l'anaphylaxie, ou seulement l'anaphylaxie, et à ce groupe appartiennent tous les autres antigènes, microbes et albumines hétérogènes.

Et on constate que, *au point de vue physico-chimique:*

1° Les antigènes *exclusivement immunisants* forment avec leurs anticorps des *composés solubles.*

2° Les antigènes *immunisants et anaphylactisants ou exclusivement anaphylactisants,* forment avec leurs antigènes des *composés insolubles.*

Dans le premier cas, les *anticorps en excès solubilisent* le colloïde antigène.

Dans le deuxième cas, *ils le précipitent.*

Et cette différence dans la nature des composés, qui peuvent être solubles ou insolubles, a pour résultat un fait de la plus haute importance au point de vue biologique, ainsi qu'au point de vue de l'évolution des états pathologiques, à savoir:

1° Dans les cas du type diphtérie, quand les anticorps forment avec les antigènes des composés solubles, l'apparition des anticorps en excès coïncide avec la guerison.

2° Dans tous les autres cas où les anticorps forment avec leurs antigènes des composés insolubles, l'apparition des anticorps en excès coïncide toujours avec le commencement de la période d'état de la maladie; ou, en d'autres termes, avec les premiers symptômes pathologiques appréciables.

Jusqu'à présent on n'a pas eu l'idée de considérer les réactions que nous venons d'énumérer dans leur ensemble.

Il y a bien une théorie (Ehrlich) pour expliquer la genèse de l'état pathologique et de la guérison dans les maladies provoquées par les toxines proprement dites (diphtérie et tétanos); on admettait bien, généralement, que dans les autres maladies infectieuses les différents aspects de l'état patholoquique étaient causés par la pullulation de différents microbes et par les exo et endotoxines produites dans l'organisme par ces microbes, sans trop chercher à s'expliquer sur le mécanisme de ces réactions; on a formulé, enfin, depuis Ch. Richet, plusieurs théories pour expliquer la nature et le mécanisme des réactions anaphylactiques sans chercher à connaître la raison d'être intime et la genèse de ces réactions.

Et si les cliniciens signalaient de temps à autre des "syndrômes anaphylactiques" dans quelques maladies infectieuses (Ivanoff dans le paludisme) ou des "crises anaphylactiques" consécutives aux injections de certains médicaments (iodures, antipyrine, arsenobenzènes), les vrais "anaphylactistes" ne voulaient y voir que analogies superficielles ou accidentelles, parce que dans ces cas, les crises anaphylactiques ne se produisaient pas dans les mêmes conditions que dans leurs expériences.

Or, nous avons vu que les réactions immunisantes et anaphylactiques avec production des anticorps ne peuvent être provoquées que par des colloïdes, parce que les cristalloïdes ne provoquent jamais de réactions analoques; parce qu'enfin une albumine antigène perd ses

propriétés d'antigène en même temps qu'elle aura cessé d'être un colloïde, c'est à dire quand elle se trouvera transformée en molécules d' acides-aminés libres.

La raison d'être de toutes ces réactions doit donc être cherchée dans l'état colloïdal des antigènes, et ce n'est qu'en cherchant à analyser les propriétés physico-chimiques des colloïdes, ainsi que les transformations que ces substances subissent dans le milieu intérieur de l'organisme qu'il sera possible de trouver pourquoi l'organisme est obligé de produire des anticorps en excès, quel est le rôle de ces anticorps et de quelle nature peuvent être les réactions entre les anticorps et les antigènes.

Mais nous n'avons pas encore envisagé tous les éléments du problème à résoudre pour aborder avec fruit les explications définitives, et pour bien poser la question et y répondre en connaissance de cause, nous ne pouvons mieux faire que d'en exposer tous les détails dans un exemple précis.

ÉVOLUTION DE LA FIEVRE TYPHOÏDE

Pathogénie—Période d'incubation.—Le moment de l'infection n'est révélé par aucun symptôme appréciable, mais on peut considérer comme démontré qu'un certain nombre de microbes de la typhoïde, pris par la bouche, résistent à l'action de la digestion gastrique et pénètrent vivants dans l'intestin où ils peuvent se multiplier.

La durée de la période d'incubation est déterminé par la quantité ou la virulence des microbes avalés et par la proportion de microbes restés vivants ou détruits par la digestion gastro-intestinale, et nous sommes obligés d'admettre aussi que les produits de la bactériolyse des microbes détruits (les endotoxines) ne sont pas complètement digérés, c'est à dire transformés en acides-aminés libres, qu'en un mot, une certaine quantité de ces produits reste à l'état colloïdal dans l'intestin et peut être absorbée dans cet état par les cellulules de la muqueuse intestinale et passer dans les capillaires.

Cette première absorption détermine des points de congestion plus ou moins légère, analogue à celle que l'on observe dans le derme quand on injecte de petites quantités de microbes morts sous la peau; et cette congestion favorise à son tour la pénétration dans la muqueuse et dans les capillaires de nouvelles quantités de produits de la bactériolyse, et même de microbes vivants. L'étendue ainsi que la gravité de la congestion augmentent.

Les premiers microbes qui ont pénétré dans le sang sont certainement phagocytés et portés dans les organes hémopoïétiques, où ils sont

plus ou moins complètement detruits et oú ceux qui restent vivants produisent des petits foyers d'infection qui se traduisent par de petites lésions.

Pendant toute cette période, les antigènes typhiques les sécrétions microbiennes ainsi que les produits de la bactériolyse se trouvent *en excès* par rapport aux *anticorps normaux* intracellulaires qui préexistent dans tout organisme sensible à l'action d'un antigène. Les points de congestion sont causés par la *fixation en surcharge*[1] des antigènes par les anticorps qui se trouvent normalement sur place à l'intérieur des cellules qui ont été mises en présence d'un excès d'antigène.

C'est ainsi, par exemple, qu'une injection intra ou hypodermique d'antigène, qui produira une légère congestion locale, ne sera suivie d'aucune réaction appréciable, quand elle sera faite dans la veine, parce que, dans ce dernier cas, l'antigène sera réparti sur un beaucoup plus grand nombre de cellules et ne sera pas en excès.

Mais en même temps, sous l'action continue de nouvelles quantités d'antigène provenant de la mort spontanée ou de la destruction de microbes qui continuent à se multiplier, il se forme dans l'organisme des quantités de plus en plus grandes d'anticorps, et l'excès de cet anticorps, qui *surcharge* d'abord, jusqu'à un certain maximum, les cellules à l'intérieur desquelles il s'est formé, est versé ensuite dans le san par une série de décharges assez brusques.

A un moment donné, l'anticorps apparaît donc *en excès* dans le sang, malgré la pullulation continue des microbes et on doit nécessairement en conclure que la production de l'anticorps est plus rapide que celle del'antigène.

Le moment où on commence à trouver de l'anticorps en excès dans le sang coincide généralement avec l'apparition des premiers symptômes graves et caractéristiques de la maladie. C'est la fin de la période d'incubation et le commencement de la période d'état.

Si alors, on pouvait se rendre compte de l'état dans lequel se trouve l'organisme infecté, au point de vue de l'immunité et de l'anaphylaxie; si, en un mot, on pouvait arrêter l'évolution de l'infection à la fin de la période d'incubation ou au moment de l'apparition de l'anticorps en excès, on trouverait:

1° Qu'il est devenu plus résistant à une nouvelle infection ou, en d'autres termes, qu'il a acquis un certain degré d'immunité antiinfectieuse active;

2° Qu'il est devenu sensible à l'anaphylaxie active.

[1] J. Danysz.

L'expérience est irréalisable dans ces conditions, mais le résultat serait le mème si, au lieu d'une infection par les microbes vivants, l'organisme avait reçu une injection ou une série d'injections de microbes morts.

Au moment de l'apparition des anticorps en excès, il sera immunisé contre une dose de microbes vivants pathogènes pour les témoins, et anaphylactisé pour une dose non pathogène de microbes morts, et *enfin hypersensible pour une dose de microbes vivants supérieure à son degré d'immunité antiinfectieuse.*

Que le microbe soit vivant ou mort, à la fin de la période d'incubation, l'organisme se trouvera exactement dans les mêmes conditions au point de vue de l'immunité et de l'anaphylaxie. Si les suites sont différentes, c'est que le microbe vivant continue à pulluler; et si on continuait à injecter les microbes morts en doses convenables, à partir du moment où l'organisme est surchargé par les anticorps en excès, on pourrait très probablement, et même certainement, reproduire le tableau de la période d'état d'une infection spontanée.

En effet, la pratique des vaccinations antityphiques a montré que les sujets plus ou moins immunisés par une infection typhoïde antérieurement guerie sont infiniment plus sensibles à la réaction vaccinale que les sujets neufs, et dans les cas d'empoisonnements alimentaires causés par les paratyphiques avalés en doses massives, les crises sont d'autant plus graves que les sujets atteints se trouvent plus fortement immunisés.[2]

Mais alors, pourrait-on se demander, pourquoi une infection spontanée ne s'arrête-t-elle pas à la fin de la période d'incubation puisque l'infecté se trouve à ce moment plus immunisé qu'au début de l'infection? Cela arrive certainement beaucoup plus souvent qu'on ne l'a supposé jusqu'à présent et, non seulement pour les typhoïdes, mais pour toutes les maladies infectieuses. Dans certains cas, les quelques légers symptômes observés permettent de caractériser la maladie qui "avorte," mais la grande majorité de ces cas échappe à toute observation et l'immunité acquise ne pourrait être révélée que par un serodiagnostique approprié ou par la réaction des opsonines.

L'explication de ces faits paraît très simple. La continuation de l'évolution de la maladie, à partir de la fin de la période d'incubation, ou son avortement dépend nécessairement du degré de l'immunité

[2] Une dizaine de personnes, dont une seule surement immunisée pour un paratyphique normalement peu virulent, ont avalé par accident une forte dose de ce paratyphique mélangé à du lait. Toutes ont été plus ou moins indisposées, seule la personne immunisée a été gravement malade. Cette observation peut donc tenir lieu d'une véritable expérience.

acquise ou de la quantité d'anticorps formé, et de la quantité de microbes qui existent à ce moment dans l'organisme (parce qu'on n'est jamais immunisé que contre une certaine dose de microbes) ; c'est donc le rapport entre ces deux quantités qui fera pencher la balance d'un côté ou de l'autre, et les différences individuelles entre les degrés d'immunité naturelle ou acquise. Au moment de l'infection ainsi qu'entre les quantités (ou les virulences) des microbes infectants, expliquent très bien que ces rapports peuvent être très variables.

Dans l'appréciation des résultats de ces réactions il faut encore tenir compte, d'une part, de ce fait prouvé par l'expérience que la quantité de l'anticorps formé à un moment donné, ainsi que la rapidité avec laquelle il se forme, est, dans certaines limites, inversement proportionnelle à la quantité ou à la virulence de l'antigène injecté; d'autre part, que le résultat final de toutes ces réactions peut dépendre, non seulement de l'action directe de l'antigène sur l'anticorps ou la cellule qui le contient, mais du trouble que la lésion une fois produite, que la "complication" apportera dans le fonctionnement de l'organisme.

Ceci dit, et s'il en est ainsi, comment peut-on se représenter les causes et la genèse des différentes manifestations pathologiques qui caractérisent les maladies infectieuses septicémiques et, en particulier, la fièvre typhoïde?

Nous avons vu que pour les maladies causées par les toxines (type diphtérie) la guérison commence avec l'apparition des anticorps en excès, tandis que dans le cas de la typhoïde, c'est la maladie qui commence précisément à ce moment. On peut donc affirmer que la période d'incubation de la typhoïde coïncide avec la période d'état ou la maladie proprement dite dans la diphtérie, ou encore, et cela sera plus exact, que, dans ce dernier cas, il y a simultanément incubation au point de vue de la production des anticorps et manifestations pathologiques.

Et s'il en est ainsi, on peut admettre, en se rapportant à ce qui précède, que dans la diphtérie les manifestations pathologiques résultent de l'action directe de l'antigène — toxine sur l'anticorps intracellulaire normal et que les composés de cet antigène avec l'anticorps en excès ne provoquent pas d'état d'anaphylaxie active, tandis que dans la typhoïde, on peut supposer que *l'antigène-sécrétion microbienne* n'est pas pathogène pour les tissus normaux, ou bien que cette sécrétion n'est pas du tout "antigène," et que les symptômes pathologiques qui se manifestent au moment de l'apparition des anticorps en excès, ne peuvent être que le résultat de la combinaison de ces anticorps avec les *antigènes produits de la bactériolyse.*

Le syndrôme de la période d'état dans la typhoïde serait donc exclusivement anaphylactique.

Au point de vue pathogénique, on peut donc résumer les deux cas dans les formules suivantes:

Diphtérie: Toxine + Anticorps normal = maladie, Toxine + Anticorps en excès = guérison.

Typhoïde: T? An = O? Produits de la bactériolyse + Anticorps normal = incubation; Produits de la bacteriolyse + Anticorps en excès = anaphylaxie.

En résumé, nous avons vu que dans la typhoïde il n'y a pas de toxine-sécrétion microbienne-antigène analogue à celle de la diphtérie et s'il y en avait une, alors, ou bien elle serait neutralisée à l'apparition de l'anticorps en excès, à la fin de la période d'incubation (comme dans la diphtérie), et ne pourrait plus produire aucun trouble apparent, ou bien, si elle devenait à ce moment pathogène, elle ne pourrait provoquer que des troubles anaphylactiques.

Mais, dans la typhoïde, il y a certainement pénétration et multiplication des microbes, c'est à dire des produits de la bactériolyse à l'état d'albumines, et il est absolument certain que ce sont ces albumines qui provoquent les troubles caractéristiques de la période d'état de la maladie, comme le ferait toute autre albumine hétérogène par ses combinaisons avec son anticorps en excés.

Donc, on peut conclure avec certitude que, dans la typhoïde, la maladie consiste en une crise d'anaphylaxie chronique ou, en d'autres termes, en une série de crises anaphylactiques successives dont le rythme est déterminé à chaque moment par les trois facteurs suivants:

1° *L'apport de l'albumine-antigène par la multiplication des microbes;*

2° *La quantité d'anticorps en excès formé par l'organisme;*

3° *L'influence des lésions produites dans les différents tissus et organes sur l'état général de l'organisme.*

Toutes les maladies infectieuses septicémiques doivent nécessairement se trouver dans le même cas. Un microbe septicémique ne peut, en effet, être pathogène que si son albumine est "antigène" pour l'organisme, et s'il en est ainsi, il y aura toujours anaphylaxie.

Il est possible, bien entendu, que, dans certains cas, l'action des albumines soit compliquée par celle des sécrétions toxiques, mais l'étude de ces sécrétions à l'état pur, c'est à dire complètement dépourvues des

produits de la bactériolyse, est encore trop incomplète aujourd'hui pour qu'il soit possible de savoir si oui ou non elles peuvent être toxiques et produire des anticorps.

Toutefois, et nous ne saurions trop le répéter, cette question ne peut avoir qu'un intérêt de second ordre dans la pathogénie des troubles observés pendant la période d'état, parce qu'il est évident que, si ces troubles *ne se manifestent que simultanément avec l'apparition dans l'organisme des anticorps en excès, ces troubles ne peuvent être que de nature anaphylactique,* peu importe qu'ils soient produits exclusivement par ces dernièrs et par exotoxines.

ANAPHYLAXIE

L'étude de la pathogénie des maladies infectieuses nous a donc conduit d'une façon irrésistible, par une série de déductions loqiques tirées d'expériences précises à concevoir les manifestations pathologiques de la période d'état comme des troubles de nature exclusivement anaphylactique.

Expliquer la nature, le mécanisme et la raison d'être de l'anaphylaxie équivaudrait donc à connaître la raison d'être de toutes les maladies septicémiques; donner une idée générale et directrice unique à toutes les recherches concernant ces maladies.

Voyons donc ce que nous en savons.

Pour Ch. Richet, à qui revient le mérite de la découverte de l'importance biologique du fait et du mot, l'anaphylaxie était un *état d'hypersensibilité* dans lequel se trouvait un organisme à la suite d'une ou d'une série "d'injections préparantes" d'un antigène, parce que le même antigène, pas ou peu toxique à la première injection, s'est montré très toxique à la seconde, à la "injection déchaînante." Et pour Richet, cette toxicité résultait de la formation d'un poison spécial "apotoxine" formé par la combinaison de l'antigène avec une "toxogénine" hypothétique.

Pour Besredka, il n'y a pas de poison dans l'hypersensibilité anaphylactique. En disant il y a quelques années (1907) "D'une manière générale, la plupart des faits rapportés semblent indiquer que les phénomènes d'anaphylaxie et d'antianaphylaxie se réduisent aux actions de *précipitation* et *d'adsorption* qui régissent les rapports des colloïdes entre eux," ce savant avait, ainsi qu'il le dit dans un ouvrage tout récent,[3] "uniquement pour but d'opposer l'idée d'un processus physique à celle d'un poison chimique déterminé.

Ensuite, après avoir analysé avec sa clarté et son talent habituels les nombreux travaux de Friedberger, Neufeld et Dold, Doerr et Russ, Mutermilch, Bordet, Kraus, Nicolle, Vaughan et Wheeler, etc., et passé au crible de la critique les théories de ces auteurs, tantôt chimiques, tantôt physiques, Besredka complète sa première conception en distant: "Ce qui domine l'anaphylaxie et l'antianaphylaxie, ce n'est pas le poison ni l'antipoison, mais c'est, d'une part, la *rapidité* avec laquelle s'effectue la rencontre du sensibiligène et de la sensibilisine et, d'autre part, le lieu de cette rencontre qui est probablement le système nerveux."

Les causes de la "crise" du "choc anaphylactique" seraient donc purement physiques pour Besredka; toutefois, nous lisons quelques lignes plus haut, dans le même ouvrage (p. 142): "Que se passe-t-il lors de l'injection d'épreuve? L'antigène nouvellement arrivé rencontre la sensibilisine déjà préformée. Leur *affinité* a pour effet de provoquer une réaction intense. Soit que cette réaction rompe l'équilibre de certaines cellules nerveuses, au niveau desquelles a lieu *la combinaison,* soit que celle-ci s'accompagne de dégagement ou d'adsorption d'énergie calorique ou autre, nous assistons à une série de phénomènes, toujours les mêmes, qui constituent le choc anaphylactique."

L'auteur ne s'explique pas sur la nature purement physique ou chimique, ou les deux à la fois, des *affinités* et des *combinaisons* qu'il fait intervenir dans la réaction, mais, avec un peu de bonne volonté, on peut expliquer l'apparente contradiction exprimée dans les deux phrases qui précèdent. Les affinités sont très probablement de nature chimique et les combinaisons aussi; mais, dans la conception de Besredka, le produit formé par la combinaison n'agit pas par ses propriétés chimiques (poison), mais uniquement par ses propriétés physiques (précipité) ou encore, ce n'est pas le produit déjà formé qui provoque les manifestations pathologiques de l'état anaphylactique, mais uniquement la rapidité avec laquelle il se forme et, dans ce cas, à son avis, le précipité ne serait pas nécessaire.

Ainsi, en dernière analyse, qu'il y ait ou non formation du précipité, il résulterait des expériences de Besredka et des interprétations qu'il en donne lui-même, que c'est le facteur *temps* ou la *durée,* c'est à dire une des conditions de la réaction, qui doit nécessairment être chimique, ou plutôt physico-chimique, puisqu'il s'agit de colloïdes, qui serait *la cause unique du choc anaphylactique.*

F. G. Novy et P. H. DeKruif[4] reviennent encore, dans un ouvrage considérable à l'idée d'une anaphyloxotine ou "taraxine" soluble formée

[3] Anaphylaxie-Antianaphylaxie, Masson & Cie, Ed. Paris, 1917.

[4] Jour. Am. Med. Assn., 1917, 68, p. 1524; Jour. Infect. Dis., 1917, 20, pp. 499-833.

dans l'organisme par une substance "taraxigène." Le choc anaphylactique serait le résultat d'une sorte de réarrangement intramoléculaire tautométrique de certaines substances très labiles contenues dans le sang.

Au fond, il est évident que toutes ces appréciations différentes ne sont que des querelles de mots.

On a discuté et on discute encore, dans la littérature médicale courante, au sujet de différents phénomènes et processus concernant l'immunité et l'anaphylaxie, à peu près de la mème façon, que nos pères et grand'pères discutaient sur les symptômes, la pathogénie et l'évolution des maladies infectieuses avant la découverte des microbes et on a créé, pour chercher à expliquer ces choses, une terminologie compliquée et barbare quie a, en outre, le grand inconvénient de donner des illusions trompeuses d'une précision qui n'existe pas.

La confusion, les malentendus ne proviennent, dans l'immense majorité des cas, que de l'imprécision forcée de termes qu'on a été obligé d'employer pour essayer de caractériser les réactions entre substance dont on n'envisageait que quelques propriétés biologiques.

Et les différences dans la nature des réactions du choc anaphylactique et de l'anaphylaxie chronique (phénomène d'Arthus) que l'on a voulu établir dans l'anaphylaxie du cobaye, du lapin, de la chèvre, du cheval ou du rat et même des cobayes de France et d'Amérique, ne peuvent provenir que de ce fait encore, qu'on n'avait, jusqu'à présent, aucune idée générale pour se guider dans l'interprétation des phénomènes cliniques observés et des expériences.

Or, peu importent les mots *d'anaphylaxie* ou de *taraxie, d'apo* ou *d'anaphylatoxines* ou de *taraxines* et les significations qu'on a voulu leur donner en limitant les phénomènes tantôt au "choc," tantôt à la crise d'une durée plus ou moins longue, tantôt encore à des accidents tardifs de différentes natures en prenant pour caractère distinctif tantôt la pathogénie, tantôt les symptômes.

Pour définir un phénomène, il ne suffit pas d'indiquer le procédé par lequel on peut le provoquer; on doit se préoccuper de savoir en quoi il consiste, c'est à dire déterminer les symptômes par lesquels il se manifeste, les causes qui peuvent provoquer ces symptômes et, avant tout, les propriétés des éléments qui concourent à provoquer ces symptômes.

Or, si nous ne connaissons pas toutes les propriétés de tous les antigènes et de tous les anticorps, ainsi que de tous leurs composés, nous pouvons affirmer avec certitude que l'état anaphylactique ne peut se produire que par les antigènes qui forment avec leurs anticorps des composés insolubles. Nous avons vu qu'il n'y a pas d'anaphylaxie *malgré la rapidité des réactions* pour les toxines (diphtérique et tétanique) qui forment avec leurs antitoxines des composés solubles, et qu'il y a toujours anaphylaxie pour les albumines, les microbes et leurs bouillons de culture qui provoquent la formation des précipitines.

La théorie la plus commode, et qui expliquerait le mieux l'ensemble des faits connus actuellement, consisterait donc à dire, que la crise anaphylactique est une réaction brusque de coagulation provoquée par la rencontre dans l'organisme d'une certaine dose d'antigène avec une certaine dose d'anticorps. Peu importe que l'anticorps préexistât dans l'organisme ou qu'il se soit formé à la suite d'une préparation spéciale.

Dans le cas de vrais antigènes, ce sont ces derniers qui sont coagulés ou précipités par une substance de l'organisme (anticorps) ; dans les cas où la crise est provoquée par la première injection de substances non antigènes, telles que l'iodoforme, l'antipyrine, etc., c'est la substance injectée qui provoque la coagulation d'une substance de l'organisme. La nature des réactions sera toujours la même, et, bien que ces derniers cas n'entrent pas dans les cadres de cette étude, il n'est pas sans intérêt d'en tenir compte pour éviter les confusions et les malentendus possibles.

Les effets de ces réactions coagulantes seront différents suivant que le précipité se formera exclusivement dans le sang ou en même temps dans le sang et dans un certain nombre de cellules, ou encore exclusivement dans les cellules et dans ces derniers deux cas, suivant l'importance de l'anticorps intracellulaire dans la vie de la cellule, ainsi que de l'importance du rôle de la cellule dans la vie de l'organisme.

Il serait superflu d'insister ici sur la symptômatologie de l'anaphylaxie à ses différents degrés et dans ses différentes localisations, que l'on trouvera aujourd'hui dans tous les traités de pathologie; mais il importe de faire remarquer que dans l'ensemble des symptômes qui caractérisent une crise anaphylactique, il y a tout à la fois:

et l'action d'un poison nouvellement formé dans l'acception imprécise courante de ce mot (Richet, Vaughan et Wheeler, Friedberger, etc.) ;

et réaction chimique (combinaison de l'antigène et de l'anticorps) ;

et réaction physique ou adsorption (Mutermilch) ;

et action mécanique du précipité: embolies et infractus;

et fonction du temps ou la durée de la réaction (Besredka) ;

et intervention des leucocytes dans le transport et la transformation des précipités dans les organes hémopoïétiques;

et enfin, dominant le tout, le mécanisme comme les effets de toutes ces réactions, intervention du système nerveux central.

Suivant le point de vue auquel s'est placé l'expérimentateur, c'est tantôt l'un, tantôt l'autre de ces agents qui prédominait dans son esprit et déterminait de préférence telle ou telle autre interprétation du fait. Chacune de ces théories contenait une partie de vérité, mais ce n'était pas toute la vérité, et cela ne pouvait pas être autrement tant qu'on se bornait à considérer séparément les effets apparents des réactions sans chercher à pénétrer leur raison d'être et leur mécanisme intime.

Or, nous avons vu:

1° Que seuls les antigènes peuvent préparer l'organisme à l'état anaphylactique;

2° Que tous les antigènes sont des colloïdes;

3° Que seuls les colloïdes sont antigènes.

Que, par conséquent, la raison d'être de la formation des anticorps doit être cherchée dans l'état colloïdal des antigènes ou, en d'autres termes, que c'est en cherchant à nous rendre compte des propriétés physico-chimiques et biologiques des colloïdes et en étudiant les transformations que les colloïdes hétéogènes et homogènes subissent dans le milieu intérieur de l'organisme que l'on parviendra à apprendre·

Pourquoi les colloïdes provoquent la formation des anticorps;

Pourquoi et dans quelles conditions les colloïdes forment avec les anticorps normaux ou en excès des composés solubles ou insolubles;

Pourquoi les composés d'antigènes avec leurs anticorps en excès sont inoffensifs quand ils sont solubles, et pathogènes quand ils sont insolubles; et pourquoi cela doit être nécessairment ainsi.

LES COLLOIDES

On sait que les colloïdes sont des substances qui ne cristallisent pas, que l'on ne peut, par conséquent, pas isoler de leur milieu à l'état pur, et on sait aussi qu'en cherchant à purifier un colloïde, on arrive généralement à le faire cesser d'être un colloïde.

Suivant l'expression si heureuse de E. Duclaux, en cherchant à analyser une albumine par des méthodes employées en chimie, on fait comme si on analysait une montre enfermée dans un sac. On y trouverait du fer, du cuivre, de l'argent, de l'or, les éléments qui composent le verre, mais on ne saurait jamais conclure de cette analyse que ces éléments arrangés d'une certaine façon et mis en mouvement suivant un certain état d'équilibre, constitueront un ensemble qui nous permettra de mesurer le temps.

On peut dire qu'en analysant une montre de cette façon, après l'avoir broyée dans un mortier pour rendre plus faciles les attaques par les acides forts, ou après l'avoir fait fondre à une température voisine de 1000°, on détruit, non seulement l'instrument qui marque l'heure, mais encore tous les rouages qui auraient pu nous permettre de reconnaître le rôle individuel de chacun d'eux dans le fonctionnement de l'ensemble qui aboutit au mouvement des aiguilles.

Mais depuis on a appris à mieux faire. En soumettant une albumine à une action moins brutale, à celle de la digestion gastro-intestinale, par exemple, on peut la dégrader peu à peu sans détruire les entités complexes "les rouages" qui la composent, et on a constaté ainsi qu'en passant par toute une série de dégradations successives, toute albumine qui est un colloïde finit par être scindée en acides-aminés qui sont des cristalloïdes.

Nous savons que les molécules d'un sel en solution se collent les unes aux autres pour former des cristaux quand il n'y a plus assez de solvant pour les tenir écartées à une certaine distance; mais nous ne savons pas encore comment et pourquoi les acides-aminés, qui peuvent exister à l'état de molécules libres et qui obéissent alors aux lois régissant les solutions salines, s'agrégent en éléments complexes pour former un colloïde.

Il serait surtout intéressant de savoir sous l'action de quel agent physique ou chimique (électricité, magnétisme, affinité, etc.) ces molécules d'acides-aminés sont reliées et retenues ensemble. On le saura certainement un jour: Pour le moment, il faut nous borner à l'étude des propriétés biologiques et physico-chimiques de l'albumine telle que nous la trouvons dans son milieu complexe et des substances qui résultent de ses dégradations successives.

Bien qu'incomplète, cette étude nous donne déjà une foule de renseignements intéressants et suffisamment précis pour le but que nous poursuivons: apprendre comment et pourquoi un organisme peut

devenir malade et, peut-être aussi, comment il peut guérir dans les meilleures conditions.

On a donc constaté que de tous les produits de dégradation d'une albumine, ceux-là seuls sont antigènes qui sont encore à l'état de colloïdes. Les acides-aminés libres ne sont plus antigènes.

C'est donc tout d'abord une confirmation du fait que nous avons relevé plus haut que seuls les colloïdes peuvent être antigènes, et il est possible d'en conclure de suite ceci: que les albumines étrangères prises sous forme d'aliments que la digestion gastro-intestinale sera incapable de digérer, c'est à dire de transformer en acides-aminés et qui pourront passer dans le milieu intérieur de l'organisme à l'état de colloïdes, provoqueront la formation des anticorps et, par conséquent, l'état anaphylactique.

Ce sont là les causes des intolérances anaphylactiques habituelles ou accidentelles pour certains aliments, des infections par voie buccale, individuelles ou spécifiques dans les typhoïdes, le choléra, la tuberculose, etc.

L'organisme ne peut se nourrir d'albumines étrangères qu'à la condition *de les assimiler,* c'est à dire les transformer en albumines de son espèce, et on sait que pour ce faire, il ne peut less prendre qu'à l'état complètement dégradé ou transformées en acides-aminés, et tel est généralement le rôle de la digestion gastro-intestinale.

Que deviennent alors les albumines incomplètement digérées, qui ont pénétré dans le milieu intérieur de l'organisme à l'état de colloïdes?

Elles ne peuvent être ni assimilées, ni éliminées à l'état de colloïdes et alors deux hypothèses sont possibles;

ou bien, elles s'accumuleront quelque part, comme le ferait tout autre corps étranger, inassimilable, et seront séquestrées par les leucocytes;

ou bien, c'est le milieu intérieur de l'organisme qui parachèvera la digestion gastro-intestinale incomplète et les rendra assimilables et éliminables sous forme d'acides-aminés.

C'est cette dernière hypothèse qui se réalise dans tous les cas connus.

Il est vrai de dire que, jusqu'à présent, nous n'avons jamais encore assisté à cette digestion; mais si nous n'en avons pas de preuves expérimentales directes, nous savons avec certitude par des expériences nombreuses (Hambourger et Moreau, etc.) que, quand on injecte par exemple à un lapin du sérum de cheval, on retrouve ce sérum dans le sang du lapin plus ou moins longtemps après l'injection, suivant la dose

injectée, mais que ce sérum finit toujours par disparaître à un moment donné et que cette disparition, assez brusque, coïncide toujours avec l'apparition, dans le sang du lapin, de l'anticorps spécifique.

Or, au point de vue de la réaction qui s'en suit, il importe peu par quelle voie (intestinale, sous-cutanée ou intraveineuse) le colloïde antigéne a pénétré dans l'organisme.

La transformation dans l'organisme du colloïde en sel n'a pu être suivie jusqu'à présent avec quelque précision que pour un colloïde obtenu par synthèse et que des recherches toutes récentes permettent de considérer comme un antigéne.

C'est le disodo dioxydiaminoarsenobenzène stibiobromo argentique. (ou produit 102).

A en juger par les expériences et les analyses de Mlle Michel, ce produit injecté dans le sang des lapins à l'état de colloïde est éliminé en entier par les reins et l'intestin à l'état de cristalloïde. On peut donc affirmer que, dans ce cas, le colloïde a subi dans l'organisme la transformation que l'on appelle communément une digestion complète, et puisque ce colloïde possède toutes les propriétés biologiques et physico-chimiques communes à tous les antigénes, quelle qu'en soit la nature et l'origine, puisqu'il provoque dans l'organisme la même série de réactions dans les mêmes conditions, on peut bien admettre aussi, en retour, que tous les autres antigénes subiront dans l'organisme des transformations de même nature, qu'introduits à l'état de colloïdes, ils seront digérés, c'est à dire d'abord transformés en sels et alors seulement assimilés ou éliminés.

Par conséquent, en nous plaçant tout d'abord à un point de vue purement biologique, et en mettant à contribution tout le matériel expérimental connu, on est obligé d'admettre que l'introduction dans le milieu intérieur de l'organisme d'un colloïde-antigéne *digestible* provoquera toujours une réaction de digestion de la part de l'organisme, tout comme l'introduction d'une albumine dans l'appareil digestif. Et on peut ajouter avec autant de certitude que la formation de l'anticorps en excés qui apparaît dans le sang à la fin de la période d'incubation ne peut être que le résultat d'une réaction normale et commune à toute cette cellule vivante qui cherchera toujours, tant qu'elle vivra, à reproduire et à multiplier une substance dont elle a besoin et qu'elle aura perdue à la suite d'une combinaison neutralisante avec une substance étrangère (Ehrlich).

On peut se représenter facilement la marche de ce processus de la façon suivante:

Tout organisme possède pour toute albumine *digestible* une certaine affinité normale (et il n'y a là rien qui puisse surprendre puisque toutes les albumines sont construites sur le même plan et appartiennent à la même famille chimique) ou, en d'autres termes, une certaine *dose* d'affinité normale pour une certaine dose d'albumine étrangère.

Si la dose d'albumine injectée est strictement équivalente ou inférieure à la dose d'affinité normale, tout l'antingène injecté sera fixé par l'anticorps normal, digéré et assimilé ou éliminé, et l'organisme reproduira et multipliera cet affinité-anticorps normal qui deviendra l'anticorps en excès. Si la dose d'albumine injectée est supérieure à la dose d'affinité normale, l'antigène se fixera sur l'anticorps normal "en surcharge" et l'organisme peut en souffrir, ou bien l'antigène en excès circulera dans le sang jusqu'au moment où l'organisme aura produit une quantité d'anticorps suffisante pour fixer et digérer cet excès d'antigène; et c'est alors seulement, après la disparition totale d'antigène, qu'apparaîtra l'anticorps en excès.

C'est ainsi que s'explique tout naturellement un fait qui a semblé inexpliquable jusqu'à présent, à savoir, que si l'injection d'une pétite quantité d'antigène fait apparaître l'excès d'anticorps et l'état anaphylactique en 10 à 15 jours, l'injection d'une grande quantité du même antigène, à un animal de la même espèce ne produira le même effet qu' après un temps d'incubation de quelques semaines ou même de quelques mois, tout simplement parce que l'existence d'un excès d'antigène dans la circulation exclut la possibilité de l'existence simultanée d'un excès d'anticorps dans l'organisme.

Dans quel état se trouvera alors un organisme anaphylactisé?

Il sera surchargé d'anticorps, ce qui veut dire que toutes les cellules qui possédaient une affinité spéciale pour l'antigène injecté auront multiplié la substance qui a fixé l'antigène, en garderont une certaine quantité en surcharge et laisseront passer le reste dans le sang. Il y aura donc un excès d'anticorps dans les cellules et dans le sang. Si, à ce moment, on injecte une nouvelle quantité du même antigène, on provoquera naturellement une rèaction de la même nature que la première fois, mais les effets de cette réaction sur l'organisme seront différents, parce que les quantités et les proportions des deux produits ne seront plus les mêmes et aussi, parce que la réaction se passera, non seulement dans les cellules, mais aussi dans le sang.

Nous avons vu plus haut que les composés des antigènes avec leurs anticorps peuvent être solubles, et alors ils sont neutres pour l'organisme (diphtérie, tétanos) ou bien ils forment des coagulums ou des précipités et alors ils sont pathogènes.

Et dans ce dernier cas, comme il y a de l'anticorps en excès dans le sang et dans les cellules, il y aura des réactions pathogènes intravasculaires et intracellulaires.

Ces réactions seront pathogènes, non point parce qu'il se formera à la 2° injection un corps toxique nouveau différent de celui qui s'est formé à la première injection, mais uniquement parce que ce corps nouveau se formera beaucoup plus rapidement et en quantité beaucoup plus grande que la première fois. Les précipités formés dans le sang auront pour résultat des embolies, infarctus, etc., d'où attaques apoplectiques, syncopes, congestions intestinales, oedèmes pulmonaires ou dermiques, etc. . . . , accompagnés d'hypothermie et des lésions intracellulaires qui se traduiront par des symptômes variés et d'autant plus graves que les cellules atteintes joueront un rôle plus important dans l'économie générale. Ces dernières réactions, surtout quand elles intéressent plus ou moins les cellules nerveuses, sont accompagnées d' hyperthermie.

Notons, en passant, que les réactions intravasculaires, quand elles ne seront pas rapidement mortelles, auront toujours des suites bien moins dangereuses que les réactions intracellulaires.

On peut donc affirmer que la raison d'être de la production des anticorps en excès est l'obligation dans laquelle se trouve l'organisme de digérer les colloïdes pour pouvoir les assimiler ou les éliminer, et nous savons aussi que cette digestion provoque des manifestations pathologiques quand le composé d'antigène avec l'anticorps donne un précipité, qu'elle est, au contraire, complètement neutre quand ce composé est soluble.

Il reste à expliquer la raison de cette différence, c'est à dire le mécanisme intime des réactions qui aboutissent d'une part à la formation d'une part à la formation d'un coagulum ou d'un précipité; d'autre part, à la formation d'un produit qui reste soluble.

Pour répondre à cette question, on ne dispose malheureusement que d'un matériel expérimental très restreint: elle relève, en effet, de la constitution physico-chimique des colloïdes qui est encore très peu connue. Voyons toujours ce que nous en savons et quelles conclusions nous pouvons en tirer au point de vue qui nous préoccupe.

Au point de vue physique, on peut représenter un colloïde comme formé par des granules: *les micelles,* composés d'un nombre plus ou moins grand de molécules d'une seule ou d'un nombre plus ou moins grand de substances différentes.

On ne connaît pas la structure de ces micelles, mais on peut admettre que, quand elles se trouvent en suspension dans un liquide, elles doivent avoir une forme sphérique ou ovoïde, à cause de la tension superficielle.

Le volume des granules du colloïde antigène le plus simple et le plus homogène que nous connaissions, d'un dioxydiaminoarsenobenzène, est variable, non seulement parce que les micelles peuvent contenir un nombre plus ou moins grand de molécules, mais parce que plusieurs micelles peuvent être agrégées en un seul granule.

L'expérience montre, en outre, que dans tout liquide contenant un colloïde en suspension, il y a aussi un certain nombre de molécules libres.

Ainsi, quand on laisse en repos une solution de luargol à 1 p. 400 dans l'eau salée à 5, 6 ou 7 pour 1,000, on constate qu'au bout de 24 heures, il s'est formé dans le liquide qui était, au début, uniformément coloré et limpide, quatre couches superposées, bien distinctes. En haut, une couche liquide limpide peu colorée; au-dessous, deux couches plus foncées et troubles; au fond, un précipité floconneux translucide. Au bout de 2 à 3 jours, il n'y aura plus dans le tube qu'un dépôt et un liquide parfaitement transparent et peu coloré.

Ce liquide ne se trouble plus, même quand il est saturé de sels et traverse les membranes dialysantes. Il n'y a donc plus de colloïde, et la façon dont s'est formé et déposé le précipité dans le reste du liquide primitif montre bien qu'il y avait là des granules de grosseures différentes.

Dans une solution exactement disodique, il y aurait environ, après 24 heures, 50 p. 100 du produit dans le précipité et respectivement 25, 20 et 5 p. 100 dans les couches suivantes.

Les proportions d'acides-aminés à l'état de molécules libres et agrégées en granules plus ou moins volumineux peuvent être différentes pour les divers colloïdes et pour le même colloïde suivant les conditions de milieu dans lequel il se trouve; mais, à en juger par l'allure des réactions entre colloïdes et sels, ainsi que par les résultats que l'on obtient en soumettant les colloïdes à la dialyse, on peut affirmer que dans un sérum, comme dans le blanc d'oeuf, dans une albumine microbienne comme dans une toxine, il y a des granules de volumes

bien différents et des acides-aminés à l'état de molécules libres, comme on l'a constaté pour les arsenobenzènes.

Ainsi, tout en reconnaissant qu'il y a des différences bien tranchées entre la formation d'un cristal dans lequel molécules du sel sont *mécaniquement collées* les unes aux autres en un granule colloïde dans lequel les molécules sont très probablement *rellées par une affinité,* il faut reconnaître aussi qu'il n'y a pas de cloisons étanches entre ces deux sortes de substances, quand on les considère au point de vue de leur propriété physique de traverser les membranes dialysantes.

Il n'y a pas de membrane qui ne puisse être traversée par les granulse les plus petits de tout colloïde. Et il est très important d'en tenir compte, parce que ce sont ces granules les plus petits des antigènes qui traversent les membranes des cellules et qui "amorcent" les réactions en provoquant un état de congestion ou dilatation de la membrane cellulaire, qui devient ainsi perméable pour des granules plus volumineux.

Au point de vue chimique, on sait que chaque molécule de chlorhydrate de dioxydiaminoarsenobenzène peut se combiner théoriquement avec deux molécules de chlorure d'argent, mais, quand on verse goutte à goutte une solution étendue de chlorure d'argent dans du cyanure de potassium, dans une solution étendue (1 pour 500) d'arenobenzène, on constate que chaque goutte de chlorure d'argent est d'abord précipité en masse sous forme de globule qui se redissout ensuite si l'on a soin d'agiter le liquide, et que pour chacune des gouttes qui se suivent, la dissolution devient plus difficile. Quand on arrive à la proportion d'un peu plus d'une molécule de chlorure d'argent pour une molécule d'arsenobenzène, la dissolution ne se fait plus. On obtient aussi un précipité insoluble dans son milieu en versant brusquement une molécule d'une solution concentrée de cyanure d'argent dans 20 molécules d'arsenobenzène, malgré qu' il y a encore dans le liquide assez de ce dernier pour fixer et maintenir en solution 19 autres molécules de cyanure d'argent, et on ne peut s'expliquer la différence de ces résultats qu'en admettant que, dans le premier cas, en opérant lentement dans des milieux étendus et en agitant le mélange, le chlorure d'argent se répartit plus ou moins uniformément entre tous les granules d'arsenobenzène, tandis que dans l'autre cas, chaque molécule de l'arsenobenzène qui vient en contact avec le chlorure d'argent en fixe deux molécules et il se forme ainsi un composé insoluble.

Le granule d'un arsenobenzène peut donc fixer un sel, pour lequel il y a une certaine affinité, en quantité égale à la somme des affinités des molécules qui le composent; mais il est évident qu'il peut aussi en fixer moins, et c'est ainsi que l'on peut expliquer le *phénomène de surcharge* ou de *moindre saturation* que l'on a constaté en étudiant les propriétés des mélanges des antigènes avec leurs anicorps *in vitro* et *in vivo*. Pour les arsenobenzènes, on connaît exactement les équivalents chimiques, pour les antigènes biologiques, on ne les moins bien, mais la similitude et même l'identité des allures de toutes les réactions, entre les arsenobenzènes et tous les autres antigènes nous autorisent à admettre qu'il y a aussi identité de constitution physico-chimique.

Les phénomènes d'adsorption et d'hydrolyse, l'action précipitante des sels neutres et dissolvante des milieux acides ou alcalins qui caractérisent tous les colloïdes, nous permettent de considérer chaque granule colloïdal, comme une sorte de cellule pourvue d'une sorte de membrane et que cette cellule peut être hydratée et gonflée, déshydatée et rétrécie; qu'elle peut adsorber, retenir et excréter toutes sortes de sels par le phénomène purement physique d'osmose, sans préjudice des combinaisons chimiques que peuvent contracter ses acides-aminés et autres molécules grâce à leurs affinités.

L'allure des réactions entre colloïdes ou entre colloïdes et sels, ainsi que *la quantité* des substances qui peuvent être combinées ou adsorbées, sont déterminées par les caractères physiques des colloïdes, par la forme et le volume des granules qui le composent et aussi par la proportion des granules de différentes grosseurs; tandis que *"le choix"* des substances avec lesquelles un colloïde peut se combiner et la nature des composés formés dépendra évidemment des affinités chimiques des molécules qui entrent dans la composition des granules.

Il est très possible de se représenter, en effet, que dans un granule composé par exemple de 100 molécules, 10, 20 ou 60 de ces molécules formeront des combinaisons nouvelles, tandis que les autres resteront intactes, et que pour chacune de ces proportions, les propriétés, physico-chimiques, ainsi que les effets biologiques du colloïdes, seront différentes.

Un arsenobenzène est le colloïde-antigène le plus simple que nous connaissions. Les granules sont de volumes différents et variables, mais tous sont formés de molécules de la même amine. Les antigènes biologiques sont, en général, d'une composition beaucoup plus com-

plexe. La caséine, par exemple, est formée de douze acides-aminés différents (analine, leucine, serine, acide glutamique, acide aspartique, arginine, lysine, hystidine, cystine, tyrosine, phénylalanine, tryptophane), et il est certain qu'entre une caséine et un arsenobenzène on trouvera tous les intermédiaires.

Il serait aussi très intéressant de savoir si toutes les différentes acides-aminés que l'on trouve dans une caséine, un sérum ou un antigène microbien sont réunies en proportions variables dans chaque granule, ou si chacune d'elles forme des granules différents. Ce sont là des problèmes que la chimie biologique parviendra probablement à débrouiller un jour et dont nous ne pouvons pas nous occuper pour le moment. Ce qui paraît certain toutefois, c'est que tous les colloïdes d'une albumine d'oeuf, de sérum ou d'un corps microbien ne deviennent pas "antigènes" quand on les introduit dans le milieu intérieur de l'organisme, ou, en d'autres termes, que ce ne sont pas tous les granules colloïdaux de composition différente d'une albumine qui prennent part au même titre à la formation d'anticorps spécifiques, parce que les anticorps produits par le même antigène chez des animaux de différentes espèces ne sont pas identiques, ainsi que cela résulte des travaux de Levaditi et de Mutermilch[5] sur la production des anticorps anti-Nagana d'une part chez le cobaye, le lapin, et le rat, d'autre part chez la poule.

Les anticorps différents n'ont pu être produits que par des antigènes différents, ce qui veut dire que, dans le cas particulier mis en lumière par les intéressants travaux de Levaditi et Mutermilch, les produits de la bactériolyse du trypanosome ne forment pas un antigène uniforme, mais contiennent un mélange de granules colloïdaux dont la composition et les affinités sont différentes et que, par conséquent, les granules colloïdaux qui sont, antigènes pour l'organisme du lapin, du cobaye et du rat, d'une part; de la poule, d'autre part, ne sont pas composés des mêmes acides-aminés.

Nous avons vu aussi que dans le *Bacillus typhi murium*, la substance virulente pour les souris n'est pas la même que celle qui confère à ce microbe sa virulence pour les rats, et ces deux exemples nous permettent de conclure que dans un colloïde complexe formé de plusieurs sortes d'acides-aminés, ces dernières ne sont pas uniformément réparties entre tous les granules, mais constituent des groupes de granules d'une composition chimique différente.

[5] Levaditi et Mutermilch: Anticorps et espèces animales, Annales de l'Institut Pasteur, 1913, 27, p. 924.

Et s'il en est ainsi, on doit nécessairement en conclure que tous les autres granules colloïdaux d'une albumine ou d'un colloïde complexe *qui ne sont pas antigènes, doivent être forcément digérés, c'est à dire transformés en cristalloïdes* d'une autre façon que les colloïdes antigènes.

Ceci nous amène à aborder la question de la digestion des albumines homogènes qui, à l'exception des cristalloïdes, peuvent être assimilées sans provoquer la formation d'anticorps et sans jamais donner naissance à l'état d'intolérance anaphylactique.[6]

Or, comment peut-on se représenter cette assimilation des albumines homogènes.

Il est impossible d'imaginer la pénétration dans une cellule d'une albumine non dégradée; par conséquent, une albumine homogène doit être transformée en acide-aminés libres tout comme une albumine hétérogène; seulement, cette transformation doit s'opérer d'une autre façon.

A en juger d'après ce que nous savons, les choses se passent comme si une albumine homogène était transformée directement en acides-aminés libres, dans le sang et les humeurs de l'organisme, sans passer par la phase de coagulation; ou, en d'autres termes, comme s'il y avait dans chaque organisme une substance capable de détruire ou de bloquer les liaisons par lesquelles les acides-aminés sont réunis en granules et, en les libérant ainsi, de les rendre assimilables . Et l'exemple de la transformation d'un arsenobenzène colloïde en "novo-arsenobenzène" qui est un sel, par la fixation du formaldéhyde sulfoxylate de sodium sur le groupement aminé du dioxydiaminoarsenobenzène, nous permet d'affirmer que les choses peuvent, en effet, se passer ainsi.

Il est bien probable que les colloïdes des albumines étrangères qui ne sont pas antigènes sont transformés en cristalloïdes de la même façon que les albumines homogènes, et il n'y a rien là qui doive surprendre quand on songe à l'unité d'origine de toutes les espèces animales et à l'homogénéité de composition élémentaire de toutes les albumines qui diffèrent entre elles, bien plus par les quantités et l'arrangement, que par les qualités des espèces chimiques qui les composent. Ce qui doit différer surtout, ce sont les *liaisons* par lesquelles les molécules-aminés sont réunies en granules colloïdaux.

[6] Toutefois il est à remarquer que si on injectait à un animal p. ex. de l'extrait de muscle d'un animal de la même espèce, on ne trouverait dans le sang du premier de l'anticorps en excès qu'après la disparition totale du tissu musculaire de l'animal injecté, et on ne sait pas quel serait le résultat d'une expérience bien faite.

Quoi qu'il en soit de ces différences de détail entre les différentes albumines et les colloïdes qui les composent, l'ensemble de nos connaissances sur les conditions de digestion des colloïdes non antigènes et des colloïdes antigènes dans le milieu intérieur de l'organisme nous permettent d'envisager le mécanisme de ces deux sortes de processus de la façon suivante:

Tout organisme doit toujours posséder dans ses humeurs certaines substances "anticorps normaux" *en quantité suffisante* pour transformer rapidement et par une seule opération des quantités quelconques de *colloïdes non antigènes,* en solutions cristalloïdes assimilables ou éliminables et il le fait par le même procédé qui lui permet de digérer ses propres tissus.

Tout organisme peut produire, à la suite d'une préparation convenable, une substance anticorps spécifique pour transformer en cristalloïde chaque *colloïde antigène,* mais, dans ce cas, le processus de cette transformation peut s'opérer de deux façons différentes: 1° en une seule réaction, comme pour les colloïdes non antigènes (toxines-antitoxines) ; 2° par deux réactions successives, dont la première consiste dans la formation d'un coagulum et la deuxième dans la dissolution de ce coagulum (toutes les autres albumines et colloïdes étrangers antigènes).

A en juger par ce que nous savons des transformations des arsenobenzènes, on peut admettre que, dans le cas des colloïdes non antigènes, ainsi que dans le cas des toxines, l'anticorps normal ou en excès agit d'emblée sur les liaisons qui réunissent les acides-aminés en granules colloïdaux et neutralise ces liaisons, tandis que dans le cas de colloïdes-antigènes, les anticorps en excès forment d'abord avec les molécules de ces antigènes d'autres combinaisons qui relient les granules entre eux et provoquent ainsi la formation des précipités ou des coagulums qui rendent la libération subséquente des molécules plus lente et plus difficile.

ANTICORPS

Il nous reste à rechercher quelle peut être la nature physico-chimique des anticorps; et nous devons reconnaître que c'est là l'élément du problème le moins connu.

Nous savons que la production de l'anticorps en excès est le résultat d'une réaction vitale de la cellule, parce que, si une cellule ou un tissu mort peut fixer une certaine quantité d'un antigène, de la même façon et par la même affinité qu'un tissu vivant, il sera impuissant à repro-

duire et à multiplier cette substance fixatrice qui devient, dans l'organisme vivant, l'anticorps en excès.

Et c'est ainsi que l'on peut expliquer pourquoi la production des anticorps sera nécessairement toujours inversement proportionelle à l'action pathogène des antigènes.

Nous savons aussi que la substance à qui échoit le rôle d'anticorps normal peut remplir différentes fonctions plus ou moins importantes pour la vie normale de la cellule. Cela peut être une substance-organe de sensibilité, ou d'une fonction de nutrition, ou de reproduction, ou enfin une substance de réserve, et dans chacun de ces cas, l'excitation immunisante ou la lésion se traduira par des effets différents sur le fonctionnement du tissu intéressé et de l'économie générale.

On sait encore que ce ne sont pas toujours les mêmes cellules du même tissu qui sont sensibles à l'action des différents antigènes; dans le cas où ce sont les cellules de système nerveux qui sont exclusivement, ou plus particulièrement sensibles à l'action d'un antigène, la production des anticorps est très précaire, sinon nulle, probablement parce que l'excitation, même très légère de ce tissu, a toujours pour conséquence un trouble profond de l'économie générale. On peut en conclure que, moins important est le rôle du tissu intéressé, plus facile et moins nocif sera le processus d'immunisation.

Voilà à peu près tout ce que nous pouvons dire sur l'origine biologique des anticorps.

Quant à leur nature physico-chimique, nous savons que c'est un des composants des sérums "anti" dont il a été impossible jusqu'à présent de les isoler par dialyse. On serait donc tenté de croire que c'est un colloïde, mais on n'en a aucune preuve directe.

L'exemple de ces transformations des arsenobenzènes qui sont coagulés quand on enlève aux molécules l'acide ou la base qui tiennent les granules colloïdaux en suspension dans l'eau et la redissolution du coagulum ainsi que la dislocation des granules colloïdaux par une sorte de sulfonation, tendrait à prouver que les anticorps pourraient être quelque chose de beaucoup plus simple qu'un colloïde; mais s'il peut en être ainsi pour les arsenobenzènes, cela semble encore aujourd'hui trop simple pour les anticorps de tous les autres antigènes.

Contentons-nous donc, pour le moment, de garder dans l'esprit la simplicité des réactions qui déterminent les transformations des arsenobenzènes et d'espérer que des recherches prochaines nour feront connaître la nature et le mécanisme des transformations des antigènes biologiques.

RÉSUMÉ

1° Les sels introduits dans le milieu intérieur de l'organisme peuvent être assimilés ou éliminés sans avoir subi aucune transformation, parce qu'ils traversent les membranes dialysantes;

2° Les colloïdes ne peuvent être assimilés et éliminés dans les mêmes conditions, parce qu'ils ne peuvent traverser les membranes dialysantes;

3° La digestion gastro-intestinale a pour effet de transformer les colloïdes-albumines spécifiques en sels (acides-aminés) qui ne sont plus spécifiques et avec lesquels l'organisme reconstruit les albumines de son espèce.

4° Quand, à la suite d'une digestion incomplète, une albumine pénètre dans le milieu intérieur de l'organisme, c'est ce milieu intérieur qui doit parachever la digestion, et les albumines ou colloïdes introduits dans le milieu intérieur par voie hypodermique, intraveineuse, intracellulaire, se trouvent excatement dans le même cas.

5° Les cellules, tissus, organes et appareils du milieu intérieur de l'organisme ne sont adaptés que dans une certaine mesure à cette fonction de digestion et ne peuvent transformer en un temps donné qu'une quantité déterminée d'albumines ou de colloïdes étrangers. Aussi chaque fois qu'une cellule auro fixé une quantité de la substance à digérer supérieure à celle qu'elle peut digérer facilement (phénomène de surcharge), il y aura indigestion intracellulaire, d'où trouble dans les fonctions vitales et état pathologique de la cellule, surtout parce qu'elle ne possède pas de système d'évacuation commode pour le surplus non digestible. C'est le cas des toxines, de la ricine, de l'abrine, des venins et de certains sérums qui sont directement toxiques pour quelques tissus.

6° La digestion intracellulaire ne peut s'expliquer que par une attraction et une fixation de la substance à digérer par une substance de la cellule, c'est à dire par une affinité chimique entre ces deux substances qui a pour résultat la formation d'un composé nouveau; quand cette opération n'est pas pathogène pour la cellule, celle-ci reproduit et multiplie la substance qu'elle a perdue dans cette combinaison. C'est de cette façon qu'on peut se représenter la formation de l'anticorps en excès.

7° La présence dans l'organisme de l'anticorps en excès, dans les cellules et dans le sang, qui peut par ellemême provoquer certains

troubles fonctionnels (tuberculose) augmente la capacité digestive de l'organisme pour l'antigène correspondant, mais rend en même temps la digestion plus rapide, plus tumultueuse, et aloros deux cas différents peuvent se présenter:

(*a*) Ou bien la digestion se fait en un temps et, dans ce cas l'antigène, transformé d'emblée en un produit assimilable ou éliminable, devient complétement neutre pour l'organisme. Le composé anticorps-antigène ne provoque aucun trouble: diphtérie, tétanos, colloïdes non antigènes.

(*b*) Ou bien la digestion se fait en deux phases successives: coagulation et dissolution du coagulum. Dans ce cas, la formation brusque du coagulum provoquera des manifestations pathologiques immédiates ou tardives, chaque fois que la quantité d'antigène sera supérieure à la capacité de dissolution rapide du coagulum (septicémies et albumines hétérogènes).

8° Tous les symptômes pathologiques causés par un antigène, qui se manifestent dans l'organisme au moment où celuici contient l'anticorps correspondant en excès sont donc de nature anaphylactique.

Une crise d'anaphylaxie n'est donc pas autre chose qu'une crise d'indigestion.

Les troubles sont provoqués par une brusque rupture de l'équilibre normal entre l'état de *gel* et *sol* des colloïdes qui entrent dans la composition des cellules et du sang.

La gravité des troubles provoqués par ces réactions est déterminée:

(*a*) par les quantités et les proportions des réactifs;

(*b*) par la concentration des réactifs et, par conséquent, la durée de la réaction;

(*c*) par la localisation intracellulaire et intravasculaire des lésions;

(*d*) par l'effet secondaire et souvent tardif de ces lésions sur l'economie générale.

Dans les maladies infectieuses spontanées, les réactions intravasculaires sont toujours moins dangereuses que les réactions intracellulaires, parce que ces dernières peuvent avoir pour conséquence la destruction des cellules et, par conséquent, des lésions graves et durables des tissus. Les réactions intravasculaires peuvent donc être considérées comme thérapeutiques par rapport aux réactions intracellulaires.

9° La raison d'être de la production des anticorps en excès résulte de l'obligation dans laquelle se trouve l'organisme de transformer en

sels les colloïdes antigènes qui ont pénétré par une voie quelconque dans son sang et dans ses tissus.

10° Le mécanisme de cette digestion est encore inconnu, mais on peut supposer d'après l'exemple des transformations des arsenobenzènes que, dans certains cas (toxines), l'anticorps est une substance qui bloque les liaisons qui réunissent les amines en granules colloïdaux et transforment ainsi un colloïde en sel neutre pour l'organisme; que, dans d'autres cas, il y a d'abord fixation par les molécules du granule colloïdal d'une substance qui réunit les granules entre eux pour former un coagulum ou un précipité et, ensuite, d'une autre substance qui dissout le précipité et bloque les liaisons des molécules.

Il est à noter, en passant, que la même substance peut coaguler ou dissoudre suivant les proportions des réactifs.

Ainsi, en deux mots:

L'état pathologique dans les maladies infectieuses est dû à l'anaphylaxie.

L'anaphylaxie est une indigestion intracellulaire ou intravasculaire, ou les deux à la fois.

L'indigestion est l'impossibilité pour l'organisme de transformer rapidement les colloïdes-antigènes en cristalloïdes.

Elle peut être intravasculaire et alors les troubles sont immédiats et rapides: choc anaphylactique;

ou bien intracellulaire, et alors les troubles et les lésions qui en résultent peuvent être plus ou moins tardifs et durer des heures, des jours ou des dizaines d'années (tuberculose, lépre, syphilis) : anaphylaxie chronique.